

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 7 月 10 日 (10.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/055885 A1

(51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K
31/55, A61P 29/00, 37/08

薬品生産技術研究所内 Kanagawa (JP). 岡田 裕美子 (OKADA, Yumiko) [JP/JP]; 〒250-0852 神奈川県 小田原市 栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品生産技術研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13557

(22) 国際出願日: 2002 年 12 月 25 日 (25.12.2002)

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富士ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-393016
2001 年 12 月 26 日 (26.12.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北原 進一 (KITA-HARA, Shin-ichi) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 古川 花恵 (FURUKAWA, Hanae) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 山口 利博 (YAMAGUCHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 宮本 幸子 (MIYAMOTO, Sachiko) [JP/JP]; 〒250-0852 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE TRICYCLIC TRIAZOLOBENZAZEPINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規結晶性物質

(57) Abstract: Crystalline 2-(1-isopropoxycarbonyloxy-2-methyl-propyl)-7,8-dimethoxy-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepine; and pharmaceutical compositions containing the same.

(57) 要約:

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの結晶性物質およびこれを含んでなる医薬組成物が開示されている。

WO 03/055885 A1

明 細 書

三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規結晶性物質

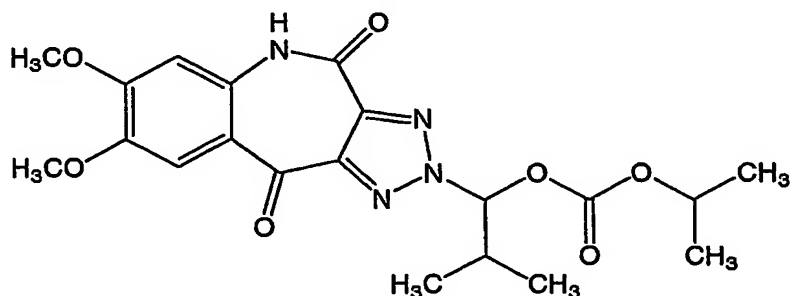
[発 明 の 背 景]

発明の分野

本発明は、医薬品として有用な 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの新規な結晶性物質に関する。

背景技術

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン（以下、本明細書において「化合物A」と称する。）は、下記の化学構造を示す化合物であり、WO99/16770号公報（日本特許第3188482号公報、米国特許第6372735号公報）に記載されているように抗アレルギー剤としての利用が期待されている（これら公報の記式は引用することにより本明細書の開示の一部とされる。）。



化合物Aは、前記公報に記載の方法により製造した場合、HPLC面積百分率により評価される化合物A成分の純度の低い、淡黄色粉末状の物質として得られる。これは化合物Aと、分解物や類縁物等との混合物として得られるためと推定される。

医薬品製造においては、常に一定の作用効果が期待できるような同一品質の化合物を提供することが必要とされる。従って、医薬品製造原料として要求される

均一な品質および一定の作用効果を確保するためには、単一の化合物を常に一定して提供することが必要であり、また保存上においても、同一品質を維持できる安定した結晶が望まれる。

〔発明の概要〕

本発明者らは、今般、化合物Aの高純度で安定な新規結晶性物質を得ることに成功した。また、本発明者らは化合物Aの新規な結晶性物質を高純度で安定に大量供給できる効率的な製造方法を見出した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

従って、本発明は化合物Aの結晶性物質およびその製造方法の提供をその目的としている。

そして、本発明による結晶性物質である化合物Aは、粉末X線回折パターンにおいて、回折角 (2θ) : $11.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.1^\circ$ に強い回折ピークを示すものである。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、実施例1で得られた結晶性物質の粉末X線回折パターンである。

図2は、実施例1で得られた結晶性物質のDSCチャートである。

〔発明の具体的説明〕

本発明による化合物Aの結晶性物質は、粉末X線回折パターンにおいて、回折角 (2θ) : $11.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.1^\circ$ に強い回折ピークを示す。また、示差走査熱量測定 (DSC) によるDSCチャートの吸熱ピークから評価して、 $240 \sim 246^\circ\text{C}$ の範囲に融点 (分解を伴う) を示すものである。本発明による化合物Aの結晶性物質は安定形である。このように同定された特定の物理化学的性質を示すような化合物A生成物は、これまでまったく知られておらず、化合物Aの新規な結晶性物質といえる。また、本発明による結晶性物質は、HPLC面積百分率により評価すると、化合物A成分について99%以上の純度をもつ。従って、本発明による化合

物Aの新規な結晶性物質は高純度であり、医薬品の原末として有利である。具体的には、本発明による化合物Aの結晶性物質はアレルギー疾患の予防または治療に用いることが出来る。アレルギー疾患としては、例えば気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などが挙げられる。従って、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物Aの結晶性物質を含んでなる組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。さらに、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物Aの結晶性物質をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法が提供される。また、本発明による別の態様によれば、抗アレルギー薬の製造のための、本発明による化合物Aの結晶性物質の使用が提供される。

本発明による化合物Aの結晶性物質は以下の製造方法により好ましく製造することができる。

その第一の方法は以下の通りである。この第一の方法は、化合物Aを塩化メチレンに懸濁または溶解し、この懸濁液または溶液から粉末を得て、この粉末から2-プロパノールにて少なくとも1回結晶化することを基本とする。さらに詳細には、化合物Aに、塩化メチレンを加え、攪拌して懸濁液とし、ロータリーエバポレータを用いて溶媒を留去する。残留物に2-プロパノールを加えて懸濁液とし、1～5時間攪拌する。これを濾過し、再度2-プロパノールを加えて懸濁液とし、1～5時間攪拌する。さらに濾過した後、濾取した試料に10% 2-プロパノール水溶液を加えて懸濁液とし、1～2日攪拌する。濾過後、濾取した試料を室温で減圧乾燥することにより、本発明による化合物Aの結晶性物質を得ることができる。

また、その第二の方法は以下の通りである。この第二の方法は5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルと酢酸とを反応させて化合物Aを含む混合物を得て、この混合物に塩化メチレンを加え、水、重曹水、食塩水にて洗浄し、有機層を濃縮後、得られた濃縮物中の塩化メチレンをメタノールに置換して結晶化することを基本とする。さらに詳細には、5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-

(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (WO 99/16770号公報の実施例20bの方法に従って得ることができる) を酢酸中で懸濁し、10～40℃ (好ましくは20～30℃) で15～18時間、次いで90～110℃ (好ましくは95～105℃) で4～6時間攪拌する。反応終了後、反応液に塩化メチレンを加え、この混液を水、5～8%重曹水、更に20%食塩水にて洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウムにて脱水した後、減圧下濃縮する。濃縮液にメタノールを加えて再び濃縮する。この操作をもう一度繰り返し、0～10℃ (好ましくは3～7℃) で10～20時間 (好ましくは15～18時間) 攪拌して結晶化する。結晶を濾取し、0～10℃に冷却したメタノールにて洗浄後、40～50℃で減圧下乾燥することにより、本発明の化合物Aの結晶性物質を得ることができる。この反応において用いる酢酸等の量は、5-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル1gに対して、以下の量であることが好ましい。酢酸の量は3～10mLであるのが好ましく、反応終了後に加える塩化メチレンの量は10～20mLが好ましく、有機層の洗浄に用いる水の量は10～20mLが好ましく、5～8%重曹水の量は5～10mLが好ましく、食塩水の量は10～20mLが好ましく、脱水後の減圧濃縮は溶液の量が3～5mLになるまで濃縮するのが好ましく、濃縮後に加えるメタノールの量は5～20mLが好ましく、この後の減圧濃縮は溶液の量が3～10mLになるまで濃縮するのが好ましい。とりわけ、この第二の方法は、化合物Aの結晶性物質の大量供給に適したものである。

【実 施 例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1：化合物Aの製造法1

WO 99/16770号公報の実施例20に記載の方法により得られた化合物A 10.01gに塩化メチレン0.2Lを加え、攪拌して懸濁液とした。ロータ

リーエボレータを用いて溶媒を留去し、残留物に2-プロパノール0.2 Lを加えて懸濁液とし、3時間攪拌を行った。これを濾過し、濾取した試料に、再度、2-プロパノール0.2 Lを加えて懸濁液とし、3時間攪拌を行った。さらに濾過した後、濾取した試料に10% 2-プロパノール水溶液を0.2 L加えて懸濁液とし、1日攪拌を行った。濾過後、濾取した試料を約18時間室温で減圧乾燥させ、化合物Aの結晶性物質を得た(9.79 g、収率97.8%)。

実施例2：化合物Aの製造法2

5-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル6 kgを酢酸60 Lに懸濁し、17~30℃で15時間、次いで92~97℃で4.5時間攪拌した。反応液に塩化メチレン120 Lを加え、水120 Lにて2回、7%重曹水60 Lにて2回、更に20%食塩水120 Lにて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム2 kgにて脱水した後、減圧下30 Lまで濃縮した。濃縮液にメタノール60 Lを加え、再び30 Lまで減圧下濃縮した。同様の操作を繰り返し、濃縮液を5℃にて18時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、3℃に冷却したメタノールにて洗浄した後、40℃で減圧下乾燥して化合物Aの結晶性物質を得た(5.08 kg、収率93.7%)。

試験例1：粉末X線回折

実施例1で得られた結晶性物質を粉末X線回折装置により評価した。その測定条件は下記の通りとした。

装置：RINT 2100 (理学電機(株)製)

測定条件：X線；CuK α_1 、管電圧；40 kV、管電流；20 mA、単色化；
 グラファイトモノクロメータ、スキャンスピード；4°/min、スキャンステップ；0.02°、走査軸；2 θ / θ 、発散スリット；1°、散乱スリット；
 1°、受光スリット；0.3 mm、走査範囲；2 θ =3~40°

実施例1で得られた本発明の結晶性物質の粉末X線回折パターンは図1に示される通りであった。

実施例1で得られた結晶性物質の粉末X線回折パターンにおける回折角(2 θ)は11.2±0.1°、14.4±0.1°、15.5±0.1°、25.

3 ± 0.1° で特徴的なピークを示し、結晶性物質であることを示している。

試験例 2 : DSC

実施例 1 で得られた結晶性物質を示差走査熱量計により評価した。その測定条件は下記の通りとした。

装置 : DSC 220U (セイコーインスツルメンツ製)

測定条件 : アルミニウム製開放パンに試料 (3 ~ 5 mg) を充填し、窒素雰囲気下 (ガス流量 20 mL/min)、昇温速度 5°C/min、測定温度範囲 50 ~ 280°C

実施例 1 で得られた結晶性物質の DSC チャートは図 2 に示される通りであった。

DSC チャートにおいて、実施例 1 で得られた本発明の結晶性物質は 244°C に一つの吸熱ピークを有し、その開始温度は 240°C、終了温度は 246°C である。これは、実施例 1 で得られた本発明の結晶性物質の融点が 240 ~ 246°C の範囲 (分解を伴う) であることを示している。

試験例 3 : 純度

実施例 1 で得られた結晶性物質について HPLC により純度を測定した。

実施例 1 で得られた結晶性物質 0.01 g にアセトニトリル 10 mL を加えた後、超音波で処理して溶解し、試料溶液とした。この液 5 μL につき、次の条件で HPLC による分析を行った。バックグラウンド補正を行った後、各々のピーク面積を自動積分法により求めた。なお、HPLC の測定条件は下記の通りとした。

装置 : アジレント製 1100 シリーズ

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 246 nm)

カラム : 内径 4.6 mm、長さ 25 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする (関東化学製 Mightysil RP-18 GP 4.6 × 250 mm を用いた)。

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : A 液 5 mmol/L ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.8)

B 液 メタノール

A液及びB液の送液は下記の表に従った。

第1表 A液及びB液の送液

	A液 (%)	B液 (%)
0分	45	55
40分	45	55
60分	0	100
70分	0	100

流量：1mL/min

面積測定範囲：3～62分

実施例1で得られた結晶性物質は、HPLC面積百分率により評価すると、99%の純度を有していた。

請 求 の 範 囲

1. 粉末X線回折パターンにおいて、回折角 (2θ) : $11.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.1^\circ$ に回折ピークを示す、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの結晶性物質。
2. HPLC面積百分率により評価したとき、99%以上の純度を示す、請求項1記載の結晶性物質。
3. 示差走査熱量測定(DSC)によるDSCチャートの吸熱ピークから、 $240 \sim 246^\circ\text{C}$ の範囲に融点(分解を伴う)を示す、請求項1または2記載の結晶性物質。
4. 請求項1から3いずれか一項に記載の結晶性物質を含んでなる、組成物。
5. 医薬として用いられる、請求項4に記載の組成物。
6. 抗アレルギー薬として用いられる、請求項5に記載の組成物。
7. 医薬組成物の製造のための、請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶性組成物の使用。
8. 請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶性物質をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法。
9. 抗アレルギー薬の製造のための、請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶性物質の使用。

1/2

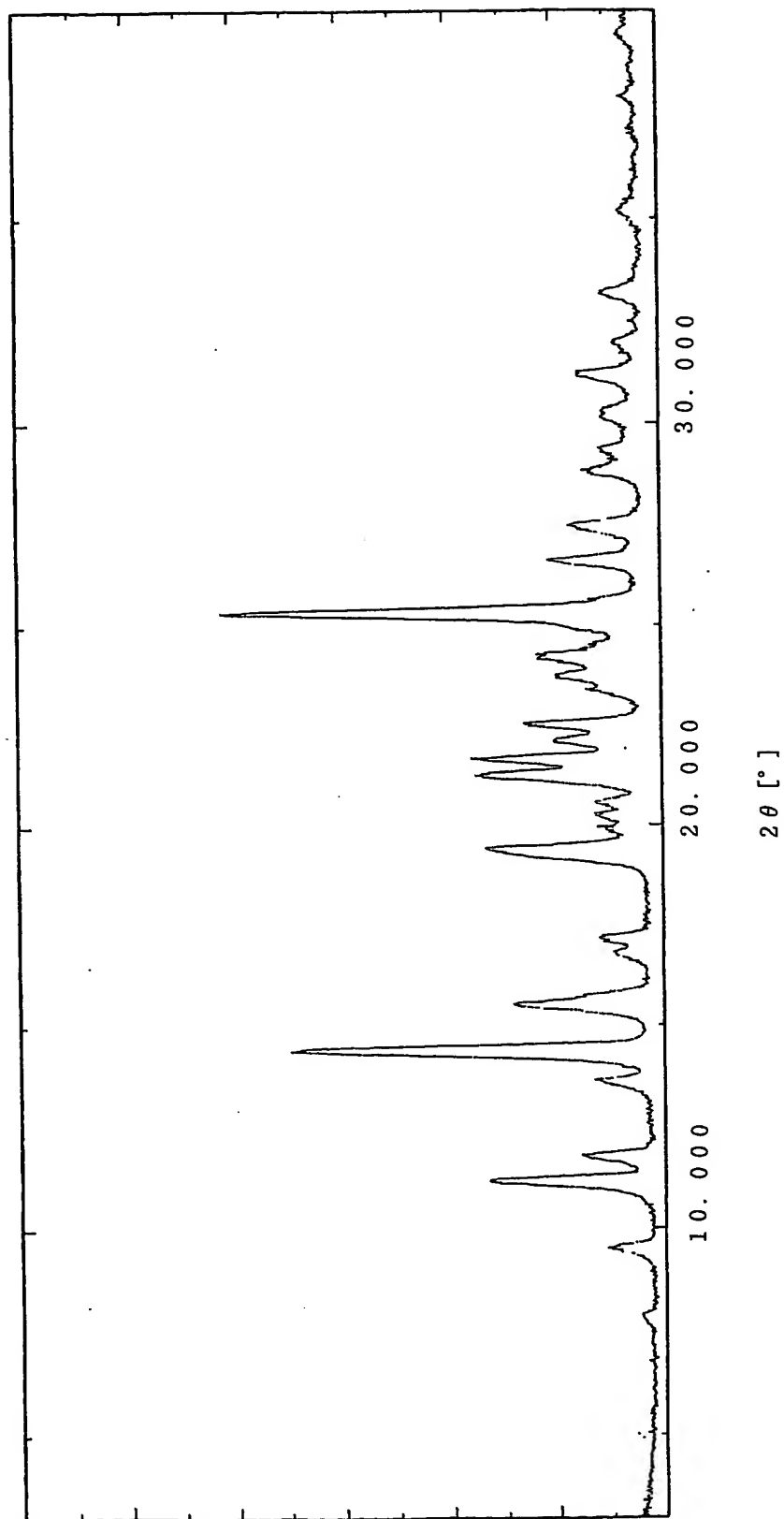


FIG. 1

2/2

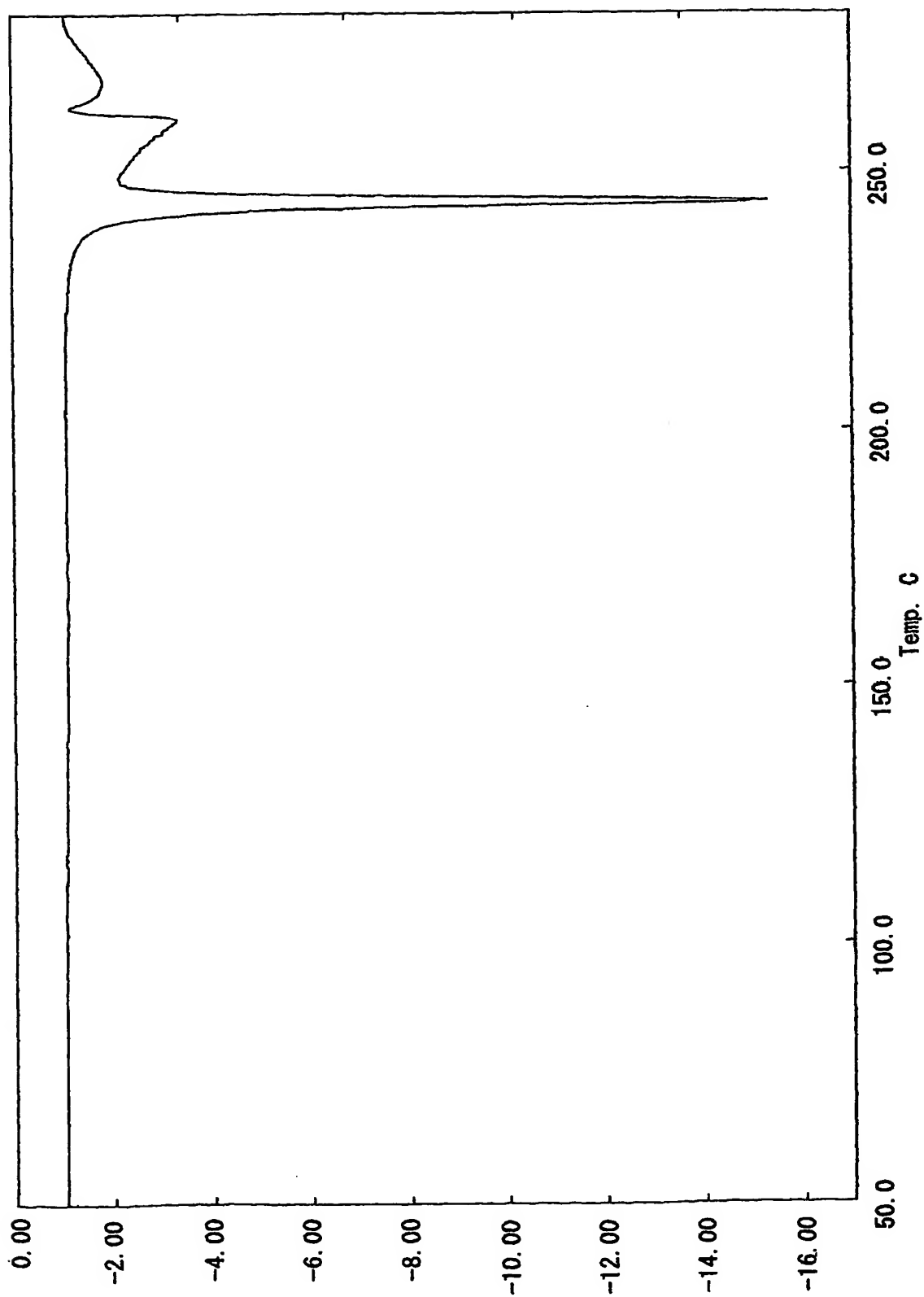


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/13557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/55, A61P29/00, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/55, A61P29/00, 37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1026167 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.),	1-7, 9
Y	09 August, 2000 (09.08.00), Page 13, Par. No. [0080]; pages 19 to 20, Par. Nos. [0118] to [0123]; page 37, example 20 & WO 99/16770 A1 & US 6372735 B	1-7, 9
Y	US 6124281 A (ZENECA LTD.), 26 September, 2000 (26.09.00), General procedure, examples 46 to 50 described in columns 36 to 42 & WO 97/32883 A1 & EP 888350 A1 & JP 2000-506160 A	1-7, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 February, 2003 (06.02.03)

Date of mailing of the international search report
25 February, 2003 (25.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/13557

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13557

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains to a methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/55, A61P29/00, 37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/55, A61P29/00, 37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP 1026167 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 2000.08.09 第13頁の [0080] 段落、第19~20頁の [0118] ~ [0123] 段落、第37頁の Example 20 等を参照。 &WO 99/16770 A1 &US 6372735 B	1-7, 9 1-7, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.02.03

国際調査報告の発送日

25.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子



4P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US 6124281 A (ZENECA LIMITED) 2000.09.26 第36～42欄に記載の general procedure, example 46～50 等を参照。 &WO 97/32883 A1 &EP 888350 A1 &JP 2000-506160 A	1-7, 9 .

